



AH

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  A61K 9/70		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/16428</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. April 1999 (08.04.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05955		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 18. September 1998 (18.09.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 43 484.3 1. Oktober 1997 (01.10.97) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Irrlicherstrasse 55, D-56567 Neuwied (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): BECHER, Frank [DE/DE]; Keltenerstrasse 84, D-56072 Koblenz (DE). KLINK, Ann-Katrin [DE/DE]; Birkenweg 18, D-56323 Waldesch (DE).			
(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).			
(54) Title: METHOD FOR PREVENTING THE MISUSE OF A TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR VERMEIDUNG DES MISSBRAUCHS EINES TRANSDERMALEN THERAPEUTISCHEN SYSTEMS			
(57) Abstract  According to the invention, denaturing agents are added to a transdermal therapeutic system to prevent misuse in the form of unauthorised oral application.			
(57) Zusammenfassung  Zur Verhinderung einer unzulässigen oralen Applikation werden einem transdermalen therapeutischen System Vergällungsstoffe zugesetzt.			

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korca	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## VERFAHREN ZUR VERMEIDUNG DES MISSBRAUCHS EINES TRANSDERMALEN THERAPEUTISCHEN SYSTEMS

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Schutz einer Person vor Kontamination infolge unzulässiger oraler Applikation toxischer Inhaltsstoffe eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS), umfassend zumindest eine wirkstoffhaltige, insbesondere haftklebend ausgerüstete Schicht, sowie wenigstens eine weitere, für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht, sowie ein TTS mit einem Vergängungsstoff.

Bei einer Reihe von TTS besteht die akute Gefahr, daß unerwünschte Auswirkungen eintreten können, wenn sich Personen - sei es aus neuen oder aus abgenommenen Systemen - oral einen daraus lösbar Wirkstoff zuführen. Beispielsweise haben Kleinkinder die Eigenschaft, alles Interessante in den Mund zu stecken und zumindest daran zu nuckeln oder zu kauen. Dies kann besonders dann nicht verhindert werden, wenn Kinder zufälligerweise Zugriff zu derartigen Systemen, insbesondere ohne Release Liner, erlangen können.

Bisher sind derartige Zwischenfälle zwar nicht bekannt geworden, aber sie werden von den Arzneimittelbehörden mehr und mehr befürchtet, die aus diesem Grunde auch verschiedentlich die Forderung nach kindersicheren Verpackungen gestellt haben. Tatsächlich sind solche Verpackungen in verschiedentlicher Ausführung entwickelt worden. Sie schützen aber nicht davor, daß ein Kind ein TTS in den Mund nimmt, wenn die Packung einmal geöffnet worden ist, oder wenn ein benutztes Pflaster irgendwie in ihre Hände gerät. Besonders bei TTS mit Wirkstoffen wie Betäubungsmitteln, schmerzlindernden Medikamenten, Tranquillizern oder Psychopharmaka könnte ein oraler Mißbrauch zu schweren Gesundheitsschädigungen führen. Andererseits könnten auch Süchtige in Versu-

chung geraten, solche Wirkstoffe durch Lutschen oder Kauen aus transdermalen therapeutischen Systemen herauszulösen.

Es ist bereits bekannt, trinkbaren Ethylalkohol zu vergällen und damit als Brennspiritus in den Handel zu bringen. Eine Vergällung von Arzneimittel-Wirkstoffen ist dagegen bisher nicht bekannt geworden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zum Schutz einer Person der im Oberbegriff von Anspruch 1 genannten Art so auszustalten, daß ein oraler Mißbrauch der vorgängig geschilderten Art nicht möglich ist, wobei andererseits aber eine nachteilige Veränderung des therapeutischen Wirkstoffs im System vermieden und ebenfalls eine Gesundheitsschädigung bei der unzulässigen oralen Applikation ausgeschlossen sein soll.

Zur Lösung der Aufgabe wird mit dem erfindungsgemäßen Verfahren vorgeschlagen, daß ein therapeutisch neutraler und nicht interagierender Stoff von widerwärtigem Geschmack beigemischt wird.

Weil dieser Stoff höchst unangenehme und unerwartete Geschmackserlebnisse hervorruft, genügt ein erster oraler Kontakt mit dem erfindungsgemäßen TTS oder einer seiner vergällten Schichten zu einer spontanen Reaktion, um das entsprechende Pflaster sofort auszuspucken und damit Kinder oder Drogensüchtige von der unzulässigen oralen Applikation des im Pflaster enthaltenen Wirkstoffs abzuhalten.

Ein Ausgestaltung sieht vor, daß zur Vergällung eines TTS ein Stoff verwendet wird, welcher Brechreiz verursacht und damit dem Betroffenen die Versuchung zur oralen Applikation verleidet.

Eine Ausgestaltung des Verfahrens sieht erfindungsgemäß vor, daß der Stoff in einer separaten, extrem dünnen und

die Permeation des Wirkstoffs nicht behindernde Schicht auf die wirkstoffhaltige Schicht aufgetragen wird.

Dies hat den Vorteil, daß schon bei der ersten Berührung der Mundschleimhaut oder der Zunge mit dem TTS noch vor Kontaminierung mit der eigentlichen wirkstoffhaltigen Schicht ein äußerst widerwärtiges Geschmackserlebnis die weitere orale Kontaktaufnahme verleidet.

Dabei kann weiter von der Maßnahme Gebrauch gemacht sein, daß der Stoff in einer separaten, vorzugsweise sehr dünnen Schicht zusätzlich auf die Rückschicht aufgetragen wird. Damit wird eine weitere Intensivierung des Vergällungseffektes sicher erreicht.

Es ist dabei vorgesehen, daß die separate Schicht des Stoffes in einer Dicke zwischen 10 und 100  $\mu\text{m}$ , bevorzugt zwischen 5 und 20  $\mu\text{m}$  aufgetragen wird.

Eine besonders bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung sieht weiter vor, daß ein Stoff verwendet wird, der eine Reizung wie Brennen der Schleimhäute der Mundhöhle und der Zunge verursacht. Eine einmal insoweit erlebte negative Erfahrung dürfte genügen, ein Kind oder einen Süchtigen von weiteren Versuchen einer oralen Kontaktnahme mit einem TTS dauerhaft abzuhelfen. Im übrigen kann eine ähnliche Wirkung auch erzielt werden, wenn ein Stoff verwendet wird, der einen intensiv bitteren Geschmack und insbesondere Nachgeschmack verursacht.

Ein wirkungsvolle Ausgestaltung des Verfahrens nach der Erfindung sieht vor, daß zu den Naturierung bzw. Vergällung wenigstens einer Schicht eines TTS als Bitterstoffes bzw. widerwärtig schmeckende Substanzen wie Gallsäure, Chinin, Tannin, Angostura, Coffein (pur), Lobelin, Teebaumöl, gewisse Schimmelpilzkulturen, vergällte oder geronnene Substanzen, Terpentin oder Ammoniak verwendet werden.

Zur Durchführung einer Ausführungsform des Verfahrens ist vorgesehen, daß die zur Vergällung verwendeten Stoffe in eine Überzugsschicht eingearbeitet werden, mit welcher die wirkstoffhaltige Schicht und fallweise auch die Rückschicht überzogen werden. Dabei ist als besonders bevorzugte Lösung vorgesehen, daß eine Überzugsschicht verwendet wird, die in der Mundflüssigkeit löslich ist.

Das Verfahren ist unkompliziert und wirksam und schützt Kinder und/oder Süchtige vor unzulässiger oraler Applikation toxischer Inhaltsstoffe eines transdermalen therapeutischen Systems. Damit lösen das Verfahren und das erfundungsgemäße TTS in optimaler Weise die eingangs gestellte Aufgabe.

## A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zum Schutz einer Person vor Kontamination infolge unzulässiger oraler Applikation toxischer Inhaltsstoffe eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS), umfassend zumindest eine wirkstoffhaltige, insbesondere haftklebend ausgerüstete Schicht, sowie wenigstens eine weitere, für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht, dadurch gekennzeichnet, daß ein therapeutisch neutraler und nicht interagierender Stoff von widerwärtigem Geschmack beigemischt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff mit widerwärtigem Geschmack zumindest der wirkstoffhaltigen Schicht zugesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Vergällung verwendeten Stoffe in eine Überzugsschicht eingearbeitet werden, mit welcher die wirkstoffhaltige und fallweise auch die Rückschicht überzogen werden.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine Überzugsschicht verwendet wird, die in der Mundflüssigkeit löslich ist.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß ein Stoff verwendet wird, der Brechreiz verursacht.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff in einer separaten, extrem dünnen und die Permeation des Wirkstoffes nicht behindernden Schicht auf die wirkstoffhaltige Schicht aufgetragen wird.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff in einer separaten, extrem dünnen Schicht zusätzlich auf die Rückschicht aufgetragen wird.
8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die separate Schicht des Stoffes in der Dicke zwischen 10 und 100 µm und bevorzugt zwischen 5 und 20 µm aufgetragen wird.
9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß ein Stoff verwendet wird, der eine Reizung wie Brennen der Schleimhäute der Mundhöhle und der Zunge verursacht.
10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein Stoff verwendet wird, der einen intensiv bitteren Geschmack und insbesondere Nachgeschmack verursacht.
11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß zur Denaturierung bzw. Vergällung wenigstens einer Schicht eines TTS als Bitterstoffe bzw. widerwärtig schmeckende Substanzen Gallsäure, Chinin, Tannin, Angostura, Coffein (pur), Lobelin, Teebaumöl, Schimmelpilzkulturen, vergällte oder geronnene Substanzen, Terpentin oder Ammoniak verwendet wird.
12. TTS, umfassend zumindest eine wirkstoffhaltige, insbesondere haftklebend ausgerüstete Schicht, sowie wenigstens eine weitere, für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht, enthaltend einen Vergällungsstoff.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In  
tional Application No  
PCT/EP 98/05955

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 149 538 A (GRANGER ET AL.) 22 September 1992 see the whole document ---	1-12
A	WO 90 04965 A (ALZA CORPORATION) 17 May 1990 see the whole document ---	1-12
A	WO 89 07959 A (TUCKER ET AL.) 8 September 1989 see page 15, line 7 - line 14 -----	12

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 January 1999

Date of mailing of the international search report

28/01/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 98/05955

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5149538	A 22-09-1992	NONE		
WO 9004965	A 17-05-1990	US 5236714 A		17-08-1993
		AU 621952 B		26-03-1992
		AU 4500489 A		28-05-1990
		CA 1336488 A		01-08-1995
		DE 68909056 D		14-10-1993
		DE 68909056 T		05-01-1994
		EP 0441833 A		21-08-1991
		GR 89100636 A, B		31-12-1990
		IE 63251 B		05-04-1995
		JP 2744102 B		28-04-1998
		JP 4501412 T		12-03-1992
		PT 92166 A, B		31-05-1990
WO 8907959	A 08-09-1989	AU 618085 B		12-12-1991
		AU 3289589 A		22-09-1989
		DE 68915291 D		16-06-1994
		DE 68915291 T		01-09-1994
		EP 0336543 A		11-10-1989
		EP 0508979 A		21-10-1992
		ES 2052071 T		01-07-1994
		GB 2232892 A, B		02-01-1991
		IN 172748 A		20-11-1993
		JP 2716231 B		18-02-1998
		JP 3503636 T		15-08-1991
		KR 9709723 B		17-06-1997
		US 5254346 A		19-10-1993

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 98/05955

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 6 A61K9/70													
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK													
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K													
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen													
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)													
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Kategorie<sup>a</sup></th> <th style="width: 80%;">Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile</th> <th style="width: 10%;">Betr. Anspruch Nr.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 5 149 538 A (GRANGER ET AL.) 22. September 1992 siehe das ganze Dokument ---</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 90 04965 A (ALZA CORPORATION) 17. Mai 1990 siehe das ganze Dokument ---</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 89 07959 A (TUCKER ET AL.) 8. September 1989 siehe Seite 15, Zeile 7 - Zeile 14 -----</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table>		Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.	A	US 5 149 538 A (GRANGER ET AL.) 22. September 1992 siehe das ganze Dokument ---	1-12	A	WO 90 04965 A (ALZA CORPORATION) 17. Mai 1990 siehe das ganze Dokument ---	1-12	A	WO 89 07959 A (TUCKER ET AL.) 8. September 1989 siehe Seite 15, Zeile 7 - Zeile 14 -----	12
Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.											
A	US 5 149 538 A (GRANGER ET AL.) 22. September 1992 siehe das ganze Dokument ---	1-12											
A	WO 90 04965 A (ALZA CORPORATION) 17. Mai 1990 siehe das ganze Dokument ---	1-12											
A	WO 89 07959 A (TUCKER ET AL.) 8. September 1989 siehe Seite 15, Zeile 7 - Zeile 14 -----	12											
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen													
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie													
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist													
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist "S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist													
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 21. Januar 1999													
Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 28/01/1999													
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016													
Bevollmächtigter Bediensteter Benz, K													

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05955

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5149538	22-09-1992	KEINE		
WO 9004965	A 17-05-1990	US 5236714 A		17-08-1993
		AU 621952 B		26-03-1992
		AU 4500489 A		28-05-1990
		CA 1336488 A		01-08-1995
		DE 68909056 D		14-10-1993
		DE 68909056 T		05-01-1994
		EP 0441833 A		21-08-1991
		GR 89100636 A, B		31-12-1990
		IE 63251 B		05-04-1995
		JP 2744102 B		28-04-1998
		JP 4501412 T		12-03-1992
		PT 92166 A, B		31-05-1990
WO 8907959	A 08-09-1989	AU 618085 B		12-12-1991
		AU 3289589 A		22-09-1989
		DE 68915291 D		16-06-1994
		DE 68915291 T		01-09-1994
		EP 0336543 A		11-10-1989
		EP 0508979 A		21-10-1992
		ES 2052071 T		01-07-1994
		GB 2232892 A, B		02-01-1991
		IN 172748 A		20-11-1993
		JP 2716231 B		18-02-1998
		JP 3503636 T		15-08-1991
		KR 9709723 B		17-06-1997
		US 5254346 A		19-10-1993